

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2001年9月7日 (07.09.2001)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 01/64693 A1

(51)国際特許分類:  
A61K 31/675, A61P 31/20, A61K 31/685

C0

F 9/6561,

(74)代理人: 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al);  
〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三  
菱東京製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP01/01412

(22)国際出願日:

2001年2月26日 (26.02.2001)

(25)国際出願の言語:

日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26)国際公開の言語:

日本語

(84)指定国(広域): ARIPPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30)優先権データ:

特願2000-54675 2000年2月29日 (29.02.2000) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三菱東  
京製薬株式会社 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMA  
CEUTICALS, INC.) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区  
日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドスノート」を参照。

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 姥澤 賢 (UBA  
SAWA, Masaru) [JP/JP]. 関谷浩一 (SEKIYA, Kouichi)  
[JP/JP]; 〒227-0033 神奈川県横浜市青葉区鶴志田町  
1000番地 三菱東京製薬株式会社 医薬総合研究所内  
Kanagawa (JP).

(54) Title: PHOSPHONATE NUCLEOTIDE COMPOUND

(54)発明の名称: ホスホナートヌクレオチド化合物

(57) Abstract: 2-Amino-6-arylthiopurine phosphonate shows no toxicity (inhibition of bone marrow cell growth, mutagenicity, etc.) but a high antiviral activity, has an oral absorbability and a high safety and can be produced in a short process. Thus, use of this compound makes it possible to provide an excellent antiviral agent which can be efficiently produced.

(57)要約:

本発明の2-アミノ-6-アリールチオプリンホスホ  
ナートは、骨髄細胞成長抑制や変異原性などの毒性がな  
く、高い抗ウイルス活性を有し、経口吸収性と安全性を  
有している上、短い工程で製造できる。よって、効率的  
に製造することができる優れた抗ウイルス剤を提供でき  
る。

WO 01/64693 A1

BEST AVAILABLE COPY

## 明細書

## ホスホナートヌクレオチド化合物

## 5 技術分野

本発明は新規なホスホナートヌクレオチド化合物に関するものである。より具体的には、抗ウイルス活性を有し、医薬品として有用な新規ホスホナートヌクレオチド化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物  
10 に関する。

## 背景技術

感染性のウイルス疾患は医学上重要な問題として認識されており、このような疾患を治療する目的で、抗ウイルス活性を有し、同時に正常細胞系に対しては増殖阻害活性を持たない薬剤の開発が検討されている。例えばホスホナートヌクレオチド類は、選択的抗ウイルス剤として現在盛んに研究が進められている。具体的には、9—  
15 (2—ホスホニルメトキシ)エチルアデニン(PMEA)、  
9—(2—ホスホニルメトキシ)エチル-2,6-ジアミノプリン(PMDAP)等は、単純ヘルペス1型及び  
2型(HSV-1及びHSV-2)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトB型肝炎ウイルス(HBV)に対して  
20 有効であることが報告されている(横田他, Antimicrob. Agents Chemother., 35,  
25 394 (1991); Votruba et al., Mol. Pharmacol., 32, 524 (1987))。  
しかし、これらの既知ホスホナートヌクレオチド類は、骨髄細胞成長抑制に代表される生体に対する毒性及び変

異原性を示す可能性があるなど、安全性に問題がある (Antiviral Research, 16, 77 (1991))。また、これらの化合物は経口吸収性を有していないので (De Clercq et al., Antimicrob. Agents Chemother., 33, 185 (1989))、効果を発揮するのに必要な血中濃度を得るためにには、投与方法が静注、筋注等の非経口的投与に限定されるという問題がある。非経口投与による治療は入院患者以外には困難であり、長期治療が必要な AIDS や B 型肝炎ウイルス疾患等の治療には好ましい方法ではなかった。

一方、本発明者らは先にホスホナートヌクレオチドの特定のエステル誘導体が高い経口吸収性を示すことを見い出し (EP 6 3 2 0 4 8 号公報)、更に塩基部分を特定の構造に導くことで骨髄細胞成長抑制や変異原性などの毒性のない抗ウイルス剤を見いだした (EP 7 8 5 2 0 8 号公報) が、未だに実用化されていないのが現状である。

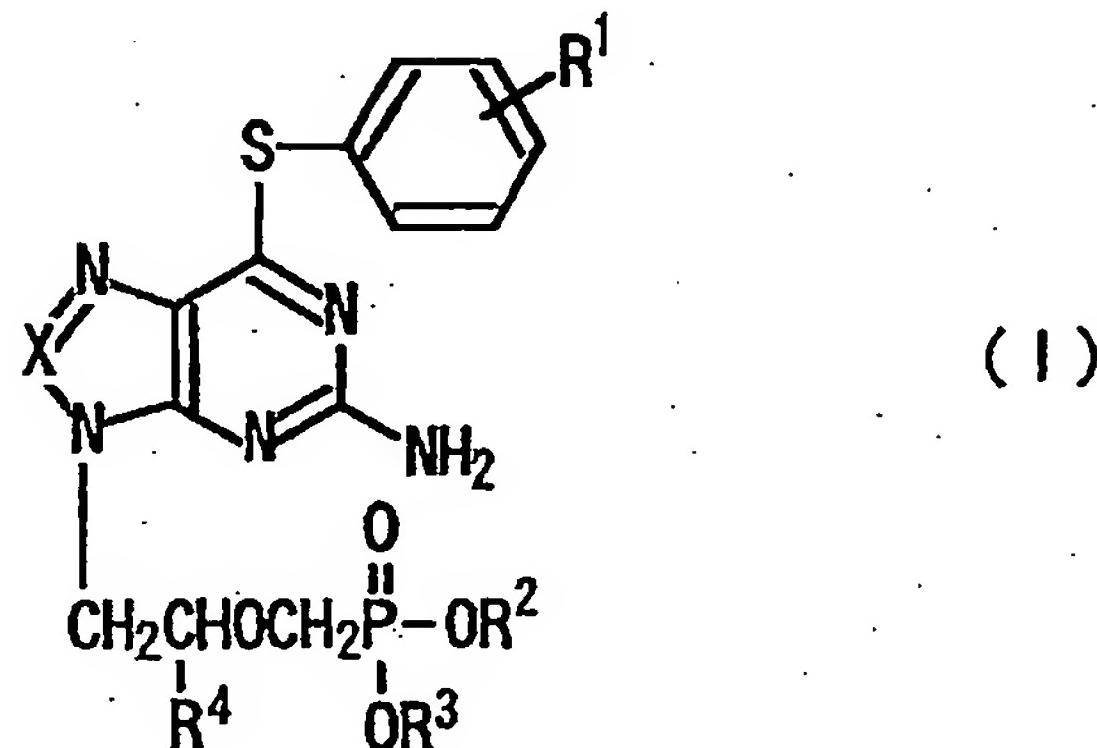
## 20 発明の開示

本発明の課題は、骨髄細胞成長抑制や変異原性などの毒性のない抗ウイルス剤を提供することにある。また、本発明の別の課題は、製造工程数が少なく安価な抗ウイルス剤を提供することにある。

本発明者らは上記問題を解決するべく銳意検討を重ねてきた結果、前記 EP 6 3 2 0 4 8 号公報及び EP 7 8 5 2 0 8 号公報には具体的に開示されていない特定の 2 -アミノ -6 -アリールチオプリンホスホナートが高い抗ウイルス活性を有しており、かつ、これらの化合物が

従来提案されている化合物に比べて、安価で且つ簡便に合成する事が出来ること、安全性に優れていること等の優位点を有することを見いだし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、下記一般式（I）：



(式中、R<sup>1</sup>は水酸基を表し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、アシルオキシメチル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のヒドロキシアルキル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基を表し；XはCH又は窒素原子を表す。)で表されるホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を提供するものである。

また、本発明の別の態様により、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質と薬学的に許容され得る製剤用添加物とを含む医薬組成物；上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗ウイルス剤が提供される。さらに本発明の別の態様により、上記医薬組成物の製造のための

上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；並びに、ウイルス感染症の治療方法であって、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

- 10 上記一般式（I）のホスホナートヌクレオチド化合物において、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で表される C1～C22 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘptaデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ヘンイコシル基、ドコシル基等が挙げられる。
- 15 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で表されるアシルオキシメチル基としては、アセチルオキシメチル基、フロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基、バレリルオキシメチル基、イソバレリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等が挙げられる。
- 20 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で表されるアシルチオエチル基としては、アセチルチオエチル基、プロピオニルチオエチル基、ブチリルチオエチル基、イソブチリルチオエチル基、バレリルチオエチル基、イソバレリルチオエチル基、ピバロイルチオエチル基等が挙げられる。
- 25 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で表されるアシルチオエチル基としては、アセチルチオエチル基、プロピオニルチオエチル基、ブチリルチオエチル基、イソブチリルチオエチル基、バレリルチオエチル基、イソバレリルチオエチル基、ピバロイルチオエチル基等が挙げられる。

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で表される 1 以上のハロゲン原子で置換されたエチル基において、ハロゲン原子の種類はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。1 以上のハロゲン原子で置換されたエチル基としては、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリブロモエチル基等が挙げられる。特にエチル基の 2 位が置換されていることが好ましく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> の少くとも一方は、1 以上のハロゲン原子で置換されたエチル基、特に 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることが好ましい。

R<sup>4</sup> で表される C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。R<sup>4</sup> で表される C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基等が挙げられる。R<sup>4</sup> で表される 1 以上のハロゲン原子で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基としては、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子がメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブ

チル基、tert-ブチル基等に結合したものが挙げられる。具体例としては、フロロメチル基、ジフロロメチル基、トリフロロメチル基、フロロエチル基、クロロエチル基、フロロプロピル基、クロロプロピル基、フロロブチル基、クロロブチル基等が挙げられる。

本発明においては、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基であることが好ましい化合物の第1の条件として挙げられる。さらに、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子またはメチル基であることが好ましい化合物の第2の条件として挙げられる。

例えば、この条件を満たす具体的な好ましい化合物として、以下の化合物：

- 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)エステル；
- 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(3-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)エステル；
- 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(2-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)エステル；
- 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)エステル；
- 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]-6-(3-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2,

- 2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) プロピル]  
- 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
5 2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]  
- 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
10 2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]  
- 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) プロピル ]  
15 - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) プロピル ]  
- 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
20 2 - アミノ - [ 2 - (ホスホノメトキシ) プロピル ] -  
6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2, 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリン ( 2 , 2 ,  
25 2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]  
- 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリン ( 2 , 2 ,  
2 - トリフルオロエチル) エステル；  
2 - アミノ - 9 - [ 2 - (ホスホノメトキシ) エチル ]

- 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン (2, 2,  
 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリン (2, 2,  
 5 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 - 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリン (2, 2,  
 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 10 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン (2, 2,  
 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) エチル]  
 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) エチル]  
 15 - 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) エチル]  
 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 20 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 - 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ) プロピル]  
 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 を挙げることができる。  
 25 また、本発明において、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が 2, 2, 2-  
 トリフルオロエチル基であり、R<sup>4</sup> が水素原子又はメ  
 チル基であることが好ましい化合物が第3の条件として  
 挙げられる。この条件を満たす具体的な化合物としては、  
 以下の化合物：

- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
 - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
 5 - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
 - 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 10 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
 - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
 - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 15 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
 - 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 を挙げることができる。  
 20 さらに、R<sup>1</sup> が水酸基であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が 2 , 2 ,  
 2 - トリフルオロエチル基であり、R<sup>4</sup> が水素原子である  
 ことが好ましい化合物の第 4 の条件として挙げられる。  
 この条件を満たす具体的な好ましい化合物としては、以  
 下の化合物 :  
 25 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
 - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
 - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,

2, 2-トリフルオロエチル)エステル；  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(2-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)エステル；  
5 を挙げることができる。

上記一般式(I)で表される本発明のホスホナートヌクレオチド化合物は塩として存在する場合があるが、上記化合物が形成する塩はいずれも本発明の範囲に包含される。このような塩としては、例えば、医薬として許容され得る塩を挙げることができる。例えば、酸性基が存在する場合には、酸性基はリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩などを形成することができる。また、アミノ基が存在する場合には、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸、メタリン酸塩等の鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸、ベシル酸、吉草酸、ステアリン酸、オレイン酸、ラクトビオン酸、エチルコハク酸、セミコハク酸、酪酸、パルミチン酸、カルバミン酸、グルコン酸、ラウリル酸、サリチル酸、ラオクル酸、タンニン酸、ブチルスルホン酸塩等の有機酸塩などを形成することができる。

上記一般式(I)で表される本発明のホスホナートヌクレオチド化合物及びその塩は、水和物又は溶媒和物の

形で存在することもある。上記に具体的に言及した好ましい化合物を含めて、上記一般式（I）で表される本発明のホスホナートヌクレオチド化合物又はその塩が形成する任意の水和物又は溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

本発明化合物の具体例を下記表1に示す（表中、Me – はメチル基、Et – はエチル基、i – Pr – はイソブロピル基、t – Bu – はターシャリープチル基を表す）。

表 1

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X
1	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	CH
2	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	CH
3	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	CH
4	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	N
5	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	N
6	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	N
7	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	CH
8	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	CH
9	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	CH
10	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	N
11	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	N
12	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H	N
13	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-	H	CH
14	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-	H	CH
15	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-	H	CH
16	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	CH
17	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	CH
18	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	CH
19	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	N
20	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	N

## 12

21	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		H	N
22	2-OH	H	H		H	CH
23	3-OH	H	H		H	CH
24	4-OH	H	H		H	CH
25	2-OH	H	H		H	N
26	3-OH	H	H		H	N
27	4-OH	H	H		H	N
28	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	CH
29	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	CH
30	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	CH
31	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	N
32	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	N
33	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		Me-	N
34	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	CH
35	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	CH
36	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	CH
37	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	N
38	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	N
39	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-		Me-	N
40	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	CH
41	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	CH
42	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	CH
43	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	N
44	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	N
45	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Et-		Me-	N
46	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	CH
47	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	CH
48	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	CH
49	2-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	N
50	3-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	N
51	4-OH	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	H		Me-	N
52	2-OH	H	H		Me-	CH
53	3-OH	H	H		Me-	CH
54	4-OH	H	H		Me-	CH
55	2-OH	H	H		Me-	N
56	3-OH	H	H		Me-	N
57	4-OH	H	H		Me-	N
58	2-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	H	CH	

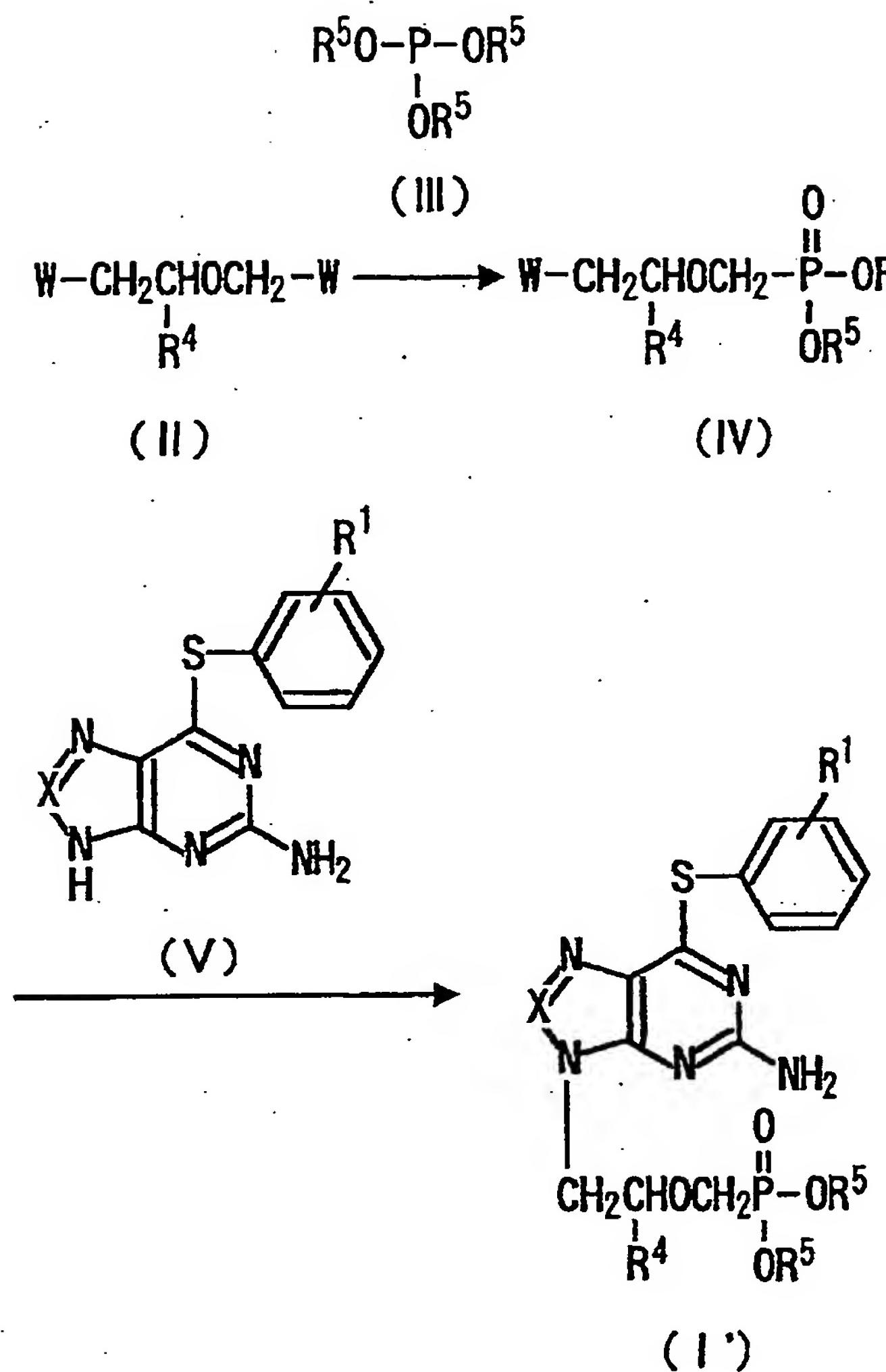
## 13

59	3-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	H	CH
60	4-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	H	CH
61	2-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	Me-	CH
62	3-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	Me-	CH
63	4-OH	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	-CH <sub>2</sub> O-CO-t-Bu	Me-	CH
64	2-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	H	CH
65	3-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	H	CH
66	4-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	H	CH
67	2-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	Me-	CH
68	3-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	Me-	CH
69	4-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CO-i-Pr	Me-	CH

本発明の化合物の製造方法としては、一般式(I)の化合物のR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が共にC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物の場合は、例えば下記反応ルート(1)又は(2)に従って合成することができる(下記スキーム中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及びXは既に定義したとおりであり、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基を表わす。Wはハロゲン原子、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。

<反応ルート(1)>

14

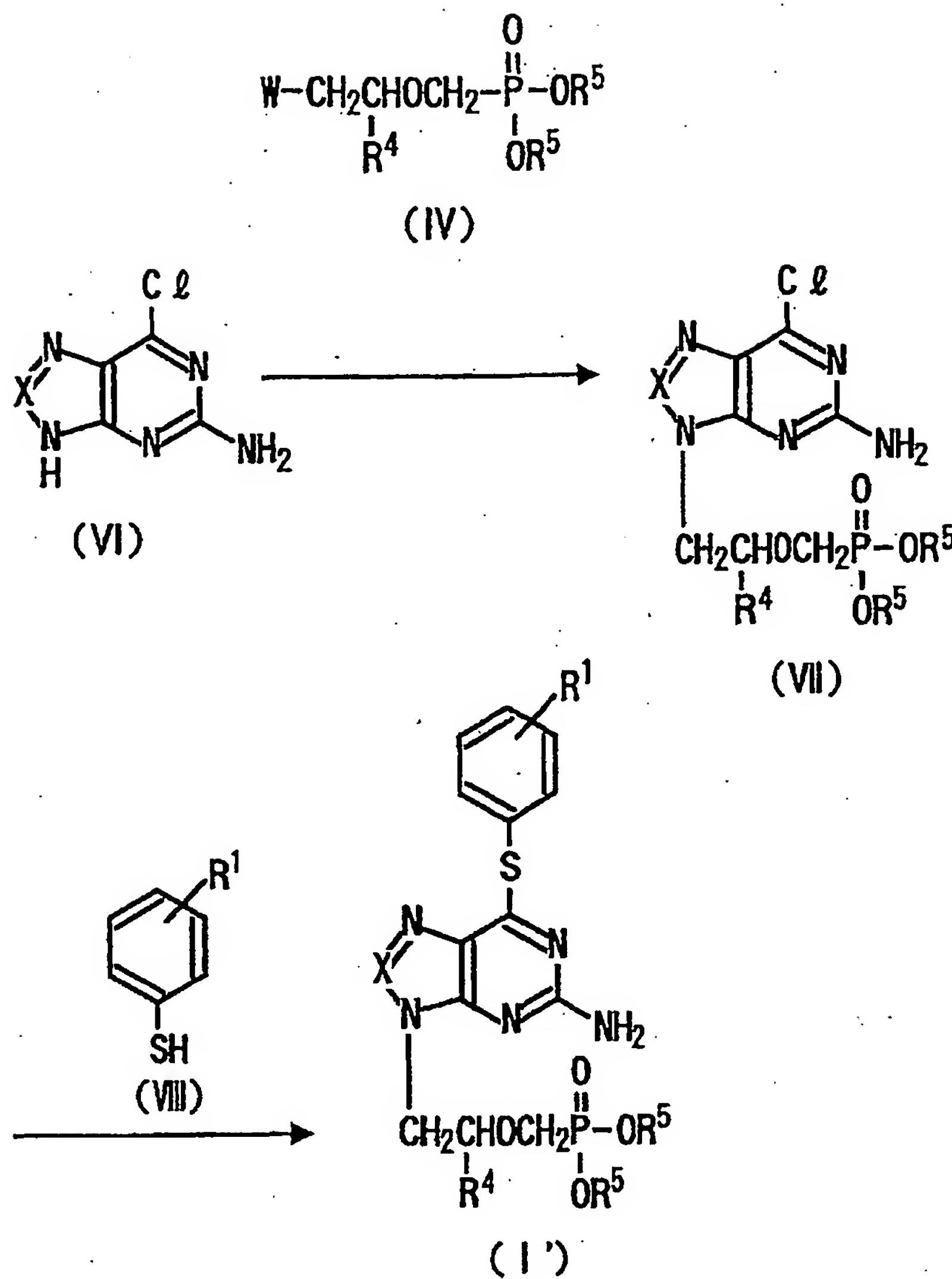


まず上記一般式 (II) の化合物及び上記一般式 (III) の化合物を、10～250℃、好ましくは130～200℃の温度で、0.1～100時間、好ましくは3～25時間反応させる。上記反応により得られる上記一般式 (IV) の化合物は、必要に応じて通常の分離精製手段、例えば蒸留、吸着、分配クロマトグラフィー等により分離精製することができる。上記一般式 (IV) の化合物は上記のようにして分離精製してもよいが、そのまま精製することなく以下の反応に供してもよい。引き続き、上記一般式 (IV) の化合物及び上記一般式 (V) で表され

10

- る化合物を、塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の適当な溶媒中、10～200℃、好ましくは50～150℃の温度で、0.1～100時間、好ましくは1～10時間反応させ、上記一般式(I')の化合物を得ることができる。
- 10 反応ルート(1)の原料である上記一般式(II)の化合物、上記一般式(III)の化合物、及び上記一般式(V)の化合物の由来は特に限定されず、例えば、試薬として市販されているものを使用するか、それ自体既知の方法により適宜合成して使用することができる。例えば、上記一般式(V)の化合物は、後述の一般式(VI)の化合物と一般式(VIII)の化合物とを、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の適当な溶媒中で、50～100℃の範囲で加熱することによって合成できる。
- 15 上記一般式(I')の化合物は、下記の方法によっても製造できる(下記スキーム中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X、及びWは既に定義したとおりである)。
- 20 <反応ルート(2)>

16

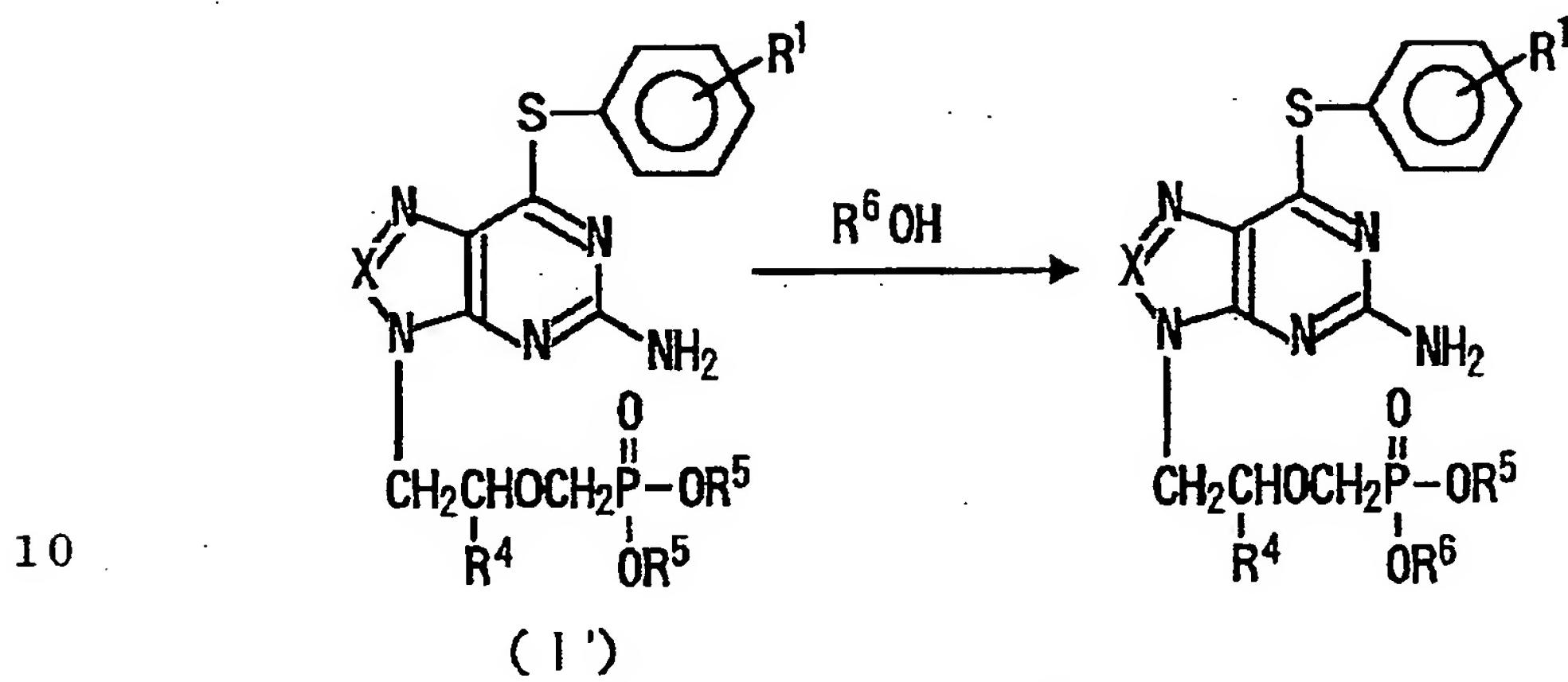


反応ルート(1)で得られた上記一般式(IV)の化合物及び上記一般式(VI)の化合物を、塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の適当な溶媒中、10~200°C、好ましくは50~150°Cの温度で、0.1~100時間、好ましくは0.5~10時間反応させ、上

記一般式(VII)の化合物を得る。次いで、上記一般式(VII)の化合物及び上記一般式(VIII)で表されるメルカプタン又はその塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、トリエチルアミン塩等を、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の適当な溶媒中で、場合によつては適当な3級アミンの存在下、10～200℃、好ましくは70～120℃の温度で、0.1～100時間、好ましくは0.5～12時間反応させ、  
10 上記一般式(I')の化合物を得ることができる。この一般式(I')の化合物は、一般式(I)においてR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が共にC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物に相当する。反応ルート(2)の原料である上記一般式(VI)  
15 の化合物の由来は特に限定されず、例えば、試薬として市販されているものを使用するか、それ自体既知の方法により適宜合成して使用することができる。

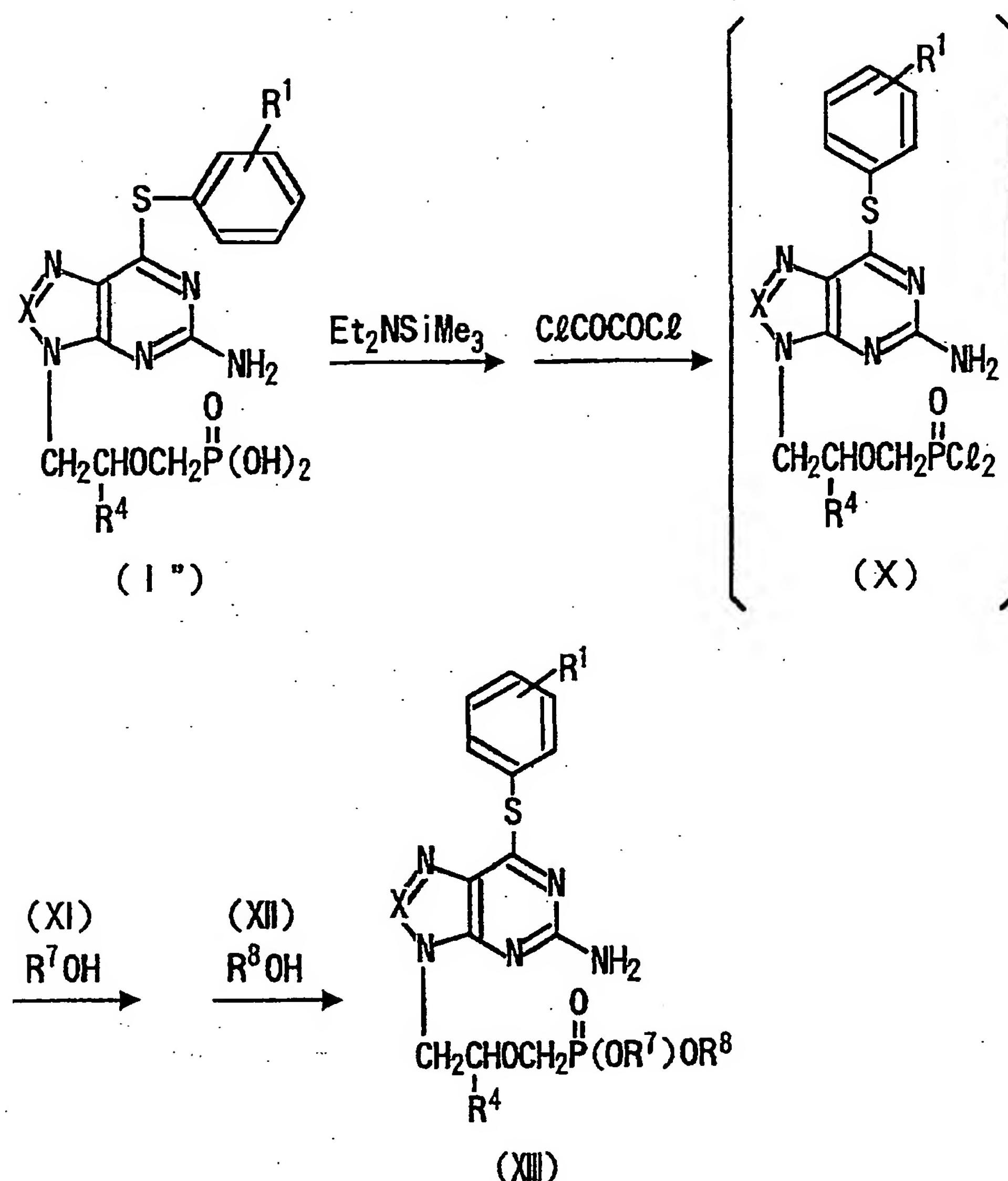
上記一般式(I')の化合物の磷酸エステル部分を更に変化させることにより、一般式(I')の化合物のR<sup>5</sup>を他の置換基に変換した一般式(I)の化合物を得ることができる。例えば一般式(I)においてR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が共に水素原子である化合物は、上記一般式(I')の化合物を加水分解して得られる。また、一般式(I)において、R<sup>3</sup>が水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物は、上記一般式(I')の化合物と一般式(IX)：  
20 R<sup>6</sup>OH (R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基、  
25 アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基であり、R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物は、上記一般式(I')の化合物と一般式(IX)：

アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基を表す)で表される化合物とを、無溶媒又は適当な溶媒、例えばジクロロメタン等の塩素系溶媒、ピリジン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の中で、場合により酸またはアルカリの存在下で、10～100°C、好ましくは20～30°Cの範囲の温度で、0.1～100時間、好ましくは5～12時間反応させて得られる。



(上記スキーム中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びXは、既に定義したとおりである。)

一般式(I)において、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基で表される化合物は、下記の方法によっても得られる(下記スキーム中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、及びXは既に定義したとおりであり、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>のアルキル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基を表す。ただし、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が同時に水素原子を表すことはない。)



まず上記一般式 (I'') の化合物とトリメチルシリルジエチルアミンとを、適当な溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の塩素系溶媒中、室温付近で1時間程度反応させる。このとき、トリメチルシリルジエチルアミンは、上記一般式 (I'') の化合物1モルに対し2モル以上使用する。次いで、反応液を濃縮乾固した後、残渣を適当な溶媒、例えばジクロロメタン等の塩素系溶媒に溶かし、オキザリルクロリドを上

記一般式 (I") の化合物 1 モルに対して 2 モル以上添加し、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下に、氷冷下で約 1 時間、次いで室温付近で約 1 時間反応させる。

溶媒留去して得られる上記一般式 (X) の化合物を、  
 5 通常は精製することなく、適当な溶媒、例えばジクロロメタン等の塩素系溶媒、ピリジン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の中で、一般式 (XI)  
 10 の化合物及び／又は一般式 (XII) の化合物と、10 ~ 1  
 00 °C、好ましくは 20 ~ 30 °C の温度範囲で、0.1  
 ~ 100 時間、好ましくは 5 ~ 12 時間反応させる。得  
 られた一般式 (XIII) の化合物は、一般式 (I) において R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> それぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>22</sub> のアルキル基、アシルチオエチル基、又は 1 以上の  
 15 ハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物に相当  
 する（ただし、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が同時に水素原子を表すこ  
 とはない）。なお、上記反応で原料となる上記一般式  
 (I") の化合物は、既に述べた様に、一般式 (I')  
 の化合物を加水分解して得ることもできるが、上記一般  
 20 式 (I') において R<sup>5</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>22</sub> のアルキル基で  
 ある化合物にトリエチルヨードシラン、トリメチルプロ  
 モシラン等を反応させると効率よく得られる。

一般式 (I) において R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が共にアシルオキシメチル基である化合物、又は一方がアシルオキシメチル基であり、他方が水素である化合物は、上記一般式 (I") の化合物と下記一般式 (XIV): R<sup>9</sup>Y (R<sup>9</sup> はアシルオキシメチル基、Y は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す) で表されるアシルオキシメチルハライドとを、塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、

炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロウンデセン、N, N'-ジクロヘキシル-4-モルホリンカルボキサミジン等の存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メチルピロリドン等の適当な溶媒中、0～200℃、好ましくは10～100℃の温度で、1～300時間、好ましくは10～200時間反応させて得られる。R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の双方がアシルオキシメチル基である化合物の場合には、一般式(I")の化合物に対して一般式(XIV)の化合物を2倍モル反応させればよく、一方がアシルオキシメチル基である化合物の場合には等モル反応させればよい。

また、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の一方がアシルオキシメチル基であり、他方がC1～C22のアルキル基、アシルチオエチル基又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である化合物は、先ずR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の一方がC1～C22のアルキル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基であり、他方が水素原子である化合物を調製し、次いでこの化合物に対して上記方法により一般式(XIV)の化合物を反応させることにより製造できる。

以上述べた製造法において使用されるチオフェノール誘導体(一般式(VIII)の化合物)につき考察すると、EP 6 3 2 0 4 8号公報で例示されているアルコキシ置換チオフェノール類は、市販のヒドロキシ置換チオフェノールから数行程(3行程)を経て合成され、製造工程数を増加させており、原体合成のコストに大きく影響している。それに比較し、本発明化合物を製造する場合には、

市販のヒドロキシ置換チオフェノールをそのまま用いて以下の製造工程に供することが可能である。すなわち、EP 6 3 2 0 4 8 号公報に記載の化合物を得るには、本発明の化合物を得る場合と比較して、製造工程が3工程  
5 増加することとなる。製造工程の増加は、原体合成コストに非常に大きな影響を与える。従って、本発明によると、原体合成のコストがより削減された、安価な医薬品の供給に寄与できる。

一般式(I)で表わされる化合物の塩は、例えば、下記方法に従って合成することができる。一般式(I')の化合物を-10~100℃、好ましくは10~50℃の温度で、0.1~20時間、好ましくは0.3~1時間、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルフォキシド、ジメチルフルオルムアミド、メチルピロリドン等の適当な溶媒中、対応する酸と攪拌下、反応させることによって合成することができる。

上記の製造方法は本発明の一般式(I)の化合物を製造する方法の一例として示したものであり、本発明の化合物の製造方法がこれらの場合に限定されることはない。本明細書の実施例には、さらに具体的に本発明の化合物の製造方法が説明されているので、当業者は、上記的一般的な説明及び実施例の具体的な説明に従って、必要に応じてそれらに適宜の改変と修飾を加えることにより、上記一般式(I)に包含される化合物を製造することができる。なお、上記方法により製造される上記一般式(I)の化合物又はそれらの塩は、必要に応じて通常のヌクレオチドの分離精製手段、例えば再結晶、吸着、イオン交換、分配クロマトグラフィー等を適宜選択して適用する

ことにより分離・精製することができる。

本発明の化合物は医薬の有効成分として有用であり、  
具体的には、後述の試験例に示す通り抗ウイルス剤の有  
効成分として有用である。また、他のイオン性ホスホナ  
5 ットヌクレオチド類似体に見られるように、抗腫瘍活性  
を有することが期待される。本発明の医薬の適用対象で  
あるウイルスは特に制限されないが、具体的には、ヒト  
免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルス、C型肝炎  
ウイルス等のRNAウイルスや単純ヘルペスウイルスI、  
10 単純ヘルペスウイルスII、サイトメガロウイルス、水痘  
帯状疱疹ウイルス、B型肝炎ウイルス等のDNAウイル  
スが挙げられ、より好ましくはB型肝炎ウイルスが挙げ  
られる。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、それ自体を  
15 単独で投与してもよいが、薬学的に許容され得る製剤用  
添加物を用いて上記化合物を有効成分として含む医薬組  
成物を製造して投与するのが好適である。医薬組成物の  
組成は、化合物の溶解度、化学的特質、投与経路、投与  
計画等によって決定される。例えば、顆粒剤、細粒剤、  
20 散剤、錠剤、硬シロップ剤、軟カプセル剤、トローチ剤、  
シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、ゲル剤、ペ  
ースト剤、懸濁剤、リポソーム等の剤形にして経口的に  
投与するか、又は注射剤として静脈内投与、筋肉内投与、  
皮下投与ができる。また、注射用の粉末にして  
25 用時調製して使用することもできる。

薬学的に許容され得る製剤用添加物としては、経口、  
経腸、非経口もしくは局所投与に適した有機又は無機の  
固体又は液体の担体を用いることができる。固体製剤を  
製造する際に用いられる固体担体としては、例えば乳糖、

ショ糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。また経口投与のための液体製剤を製造する際に用いられる液体担体としては、例えばグリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、生理食塩水、水等が挙げられる。上記の医薬組成物は、上記担体以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、及び保存剤等を含むこともできる。また液体製剤は、ゼラチンのような吸収され得る物質のカプセル中に含ませて使用してもよい。非経口剤投与の製剤、即ち注射剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁化剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。

本発明の化合物、特に前記一般式 (I') で表されるエステル誘導体は、高い経口吸収性を有することが既知化合物の性質より、容易に類推出来るので、経口投与は本発明の医薬の好ましい投与経路である。なお、上記各製剤の調製は、常法に従って行うことができる。本発明の医薬の臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、本発明化合物重量として、一般には成人1日あたり0.1～500mg/kg、好ましくは1～50mg/kgである。もっとも、上記投与量は、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減してもよい。前記1日投与量を1日に1回、または適当な間隔をおいて1日に2～数回に分けて投与しても良いし、数日毎に間欠投与しても良い。注射剤として用いる場合には、本発明化合

物重量として、成人1日あたり $0.01 \sim 50 \text{ mg}/\text{kg}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$ である。

### 実施例

- 5 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例によって限定されるものではない。なお、実施例中の化合物番号は、表1における化合物番号に対応させてある。
- 10 実施例1：2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス(2,2,2-トリフルオロエチル)エステル(化合物No.3)の製造  
 2-クロロエチルクロロメチルエーテル87g(67mmol)とトリス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスファイト200g(610mmol)とを、160°Cで7時間反応させ、2-[ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホニルメトキシ]エチルクロリドを定量的に得た。
- 15 2-(ホスホノメトキシ)エチルクロリドビス(2,2,2-トリフルオロエチル)エステル206gをメチルエチルケトン2000mlに溶解し、ヨウ化ナトリウム270gと8時間還流した。反応後室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣をクロロホルム/ヘキサンに溶解させてシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム/ヘキサンにて溶出させ、2-(ホスホノメトキシ)エチルヨードビス(2,2,2-トリフルオロエチル)エステルを定量的に得た。
- 20 2-アミノ-6-クロロプリン15.0g(88mm

0.1) をジメチルホルムアミド 3.60 ml に懸濁し、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデスクロエエン 13.9 ml (93 mmol) と 80°C で 1 時間反応させた。次に 2-(ホスホノメトキシ) エチルヨードビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) エステル 23.8 ml を上記反応液に加え、100°C で 5 時間反応させた。反応後室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣をクロロホルムに溶解させてシリカゲルカラムに吸着させ、5% - メタノール - クロロホルムで溶出させ、2-アミノ - 9 - [2 - [ホスホノメトキシ] エチル] - 6 - クロロプリンビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) エステル 23.3 g (収率 56%) を得た。

2-アミノ - 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] - 6 - クロロプリンビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) エステル 2 g のジメチルフォルムアミド 1.0 ml 溶液に、ピリジン 0.8 ml と 4-ヒドロキシオフェノール 0.64 g を添加し、100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣をクロロホルムに溶解させてシリカゲルカラムに吸着させ、5% から 20% メタノール - クロロホルムで溶出させ、2-アミノ - 9 - [2 - (ホスホノメトキシ) エチル] - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリンビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) エステル 1.3 g (収率 55%) を得た。

25  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 3.85 - 3.88 (m, 2 H)、4.14 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)、4.19 - 4.22 (m, 2 H)、4.62 - 4.71 (m, 4 H)、6.27 (s, 2 H)、6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2 H)、7.7 (d, J = 8.7 Hz, 2 H)、7.

8.9 (s, 1H)、9.85 (s, 1H)

実施例2：2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンメチル(2,2,2-トリフルオロエチル)エステル(化合物No.9)の製造

2-アミノ-9-[2-[ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ホスホリルメトキシ]エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(化合物No.3)100mgを0.35Nアンモニアメタノール溶液に溶かし、室温で40分放置後、溶媒を溜去し、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.66 (d, J=4.5Hz, 3H)、3.83-3.87 (m, 2H)、4.00 (d, J=8.1Hz, 2H)、4.18-4.22 (m, 2H)、4.52-4.60 (m, 2H)、6.23 (s, 2H)、6.83 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.37 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.89 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)

20

実施例3：2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン2,2,2-トリフルオロエチルエステル(化合物No.18)の製造

2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンビス2,2,2-トリフルオロエチルエステル(化合物No.3)60mgを1Nアンモニア水溶液に溶かし、室温で3時間放置後、溶媒を溜去し、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.51-3.54 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (b, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)

実施例4：2-アミノ-8-アザ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン（化合物No. 27）の製造

実施例1においてトリス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスファイトに代えてトリイソプロピルホスファイトを用いる他は同様にして2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-クロロプリンビスイソプロピルエステルを得た。

2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-クロロプリンビスイソプロピルエステル3.7gのアセトニトリル37ml溶液にプロモトリメチルシリラン4.1mlを添加し、25℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧溜去し、残留物をアセトン4.5ml-水1.5mlから結晶化し、2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]-6-クロロプリン2.4gを得た。このもの308mgのDMF5ml溶液に4-ヒドロキシチオフェノール304mgとピリジン0.32mlを加え、100度で4時間加熱した。溶媒を溜去後、高速液体クロマトグラフィで目的物を単離した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.60 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 6.

8.3 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.96 (s, 1H)

試験例 1 : Hepatitis B virus (HBV) 増殖抑制効果

本発明の化合物のHBV増殖抑制効果を公知の方法 (K. UEDA, et al., VIROLOGY, 169, 213-216 (1989)) に従い測定した。HB611細胞 (HBVを生産する組換えヒト肝癌細胞)  $2 \times 10^4$  個を、10%、牛胎児血清、ストレプトマイシン ( $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ )、ペニシリン ( $100 \text{IU}/\text{ml}$ ) 及びジェネティシン (商標名、ライフテクノロジーズ社製抗生物質) ( $0.2 \text{mg}/\text{ml}$ ) を含むダルベッコME培地中、 $37^\circ\text{C}$ で培養した。培養2日目及び5日に培地を交換した後、培養8日、11日及び14日に被験化合物を最終濃度で  $0.005 \sim 100 \mu\text{M}$  含む培地で置換し、培養17日後に細胞のDNAを回収した。細胞内のHBV-DNA量をサザンプロットで測定し、細胞内でのHBV-DNA合成50%阻害濃度を求めた。

また、HB611細胞の50%が死滅するのに要する化合物濃度を求めた。結果を表2に示す。

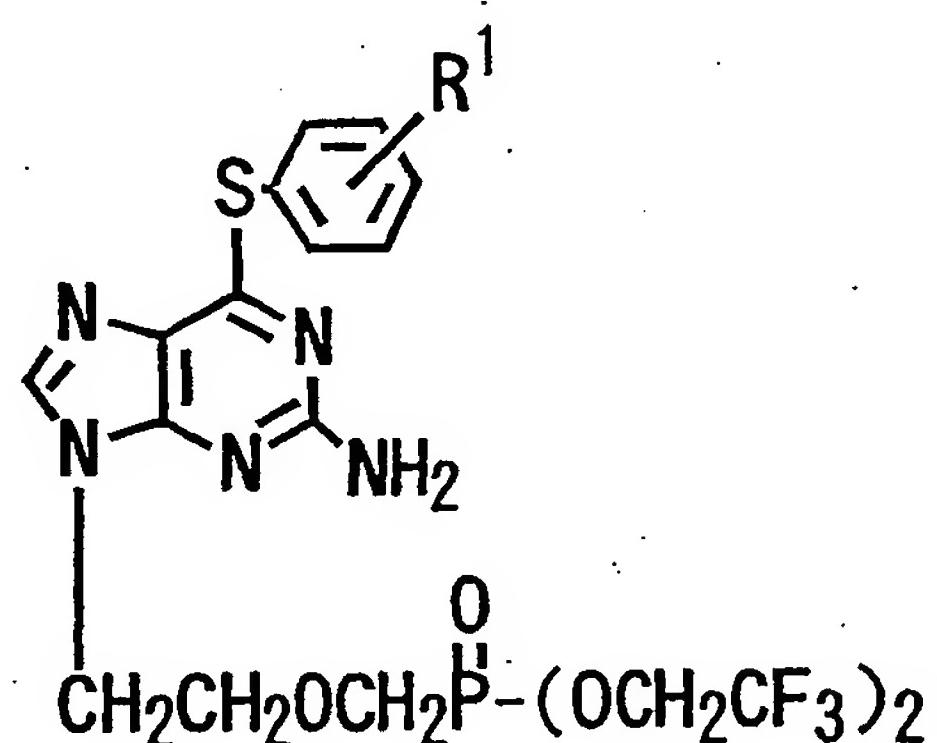
表中の化合物番号は表1の化合物番号に対応させてある。参考のためEP785208号公報に記載の化合物の評価結果を併記した。

即ち、表2に示すように、本願化合物No.3は、EP785208号に記載の類似構造 (ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)エステル)を持つ参考例1~3の化合物と同等の活性を示した。

表 2

被験化合物	H B V - D N A 50% 合成阻害 濃度 ( $\mu M$ )	H B 6 1 1 細胞に対する 50% 細胞毒性濃度 ( $\mu M$ )
No. 3	0. 0.5	> 1, 0 0 0
参考例 1 (A の $R^1=2-O-Me$ )	0. 0.8	> 1, 0 0 0
参考例 2 (A の $R^1=3-O-Me$ )	0. 0.4	> 1, 0 0 0
参考例 3 (A の $R^1=4-O-Me$ )	0. 0.5	> 1, 0 0 0

## 参考例化合物



A

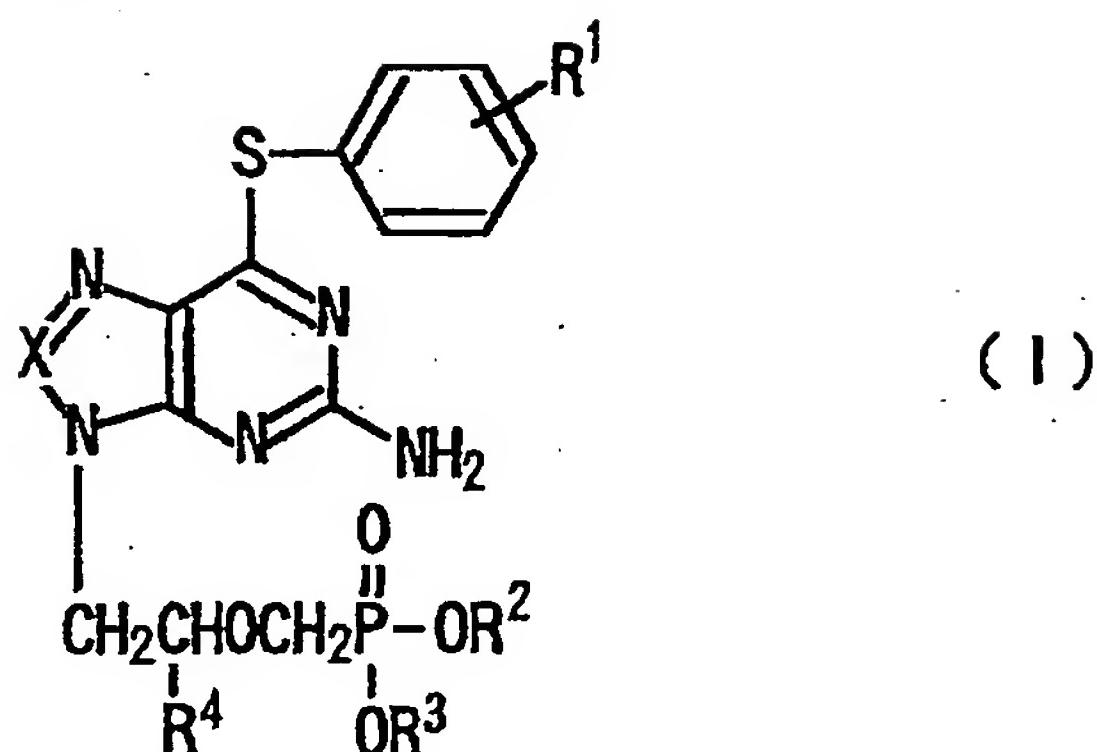
## 5 産業上の利用可能性

本発明のホスホナートヌクレオチド化合物は、優れた抗ウイルス活性を有するとともに、高い経口吸収性と生体に対する高い安全性を有している。更に製造工程が短かく、従来の類似化合物に比較してより安価に製造できる利点を有している。これらのことから骨髄細胞成長抑制や変異原性などの毒性がなく、製造工程数が少なく安価な抗ウイルス剤を提供できると考えられる。

なお、本出願は日本特許出願 特願 2000-54675号を優先権主張して出願されたものである。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



- 5 (式中、R<sup>1</sup>は水酸基を表し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、アシルオキシメチル基、アシルチオエチル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のヒドロキシアルキル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基を表し；XはC<sub>H</sub>又は窒素原子を表す。)で表されるホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- 10 2. R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、又は1以上のハロゲン原子で置換されたエチル基である請求項1記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- 15 3. R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、又は2，2，2-トリフルオロエチル基であり；R<sup>4</sup>が水素原子又はメチル基である請求項1記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

4. 下記化合物からなる群：

- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 5 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
10 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
15 - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
- 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 20 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
25 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エチル ]  
- 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンメチル ( 2 ,  
2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;
- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]

- 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ)プリンメチル(2,  
2, 2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
- 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ)プリンメチル(2,  
5 2, 2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]-  
6-(2-ヒドロキシフェニルチオ)プリンメチル(2,  
2, 2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
10 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
- 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
2-トリフルオロエチル)エステル;  
15 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
- 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
- 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
20 2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
- 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
25 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ)プリン(2, 2,  
2-トリフルオロエチル)エステル;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
- 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ)プリン;  
2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]

- 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
 5 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
 - 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリン；  
 10 から選ばれる請求項3記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

5. R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり；R<sup>4</sup> が水素原子又はメチル基である請求項1記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

6. 下記化合物からなる群：  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリンビス(2,  
 20 2, 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
 - 6 - (3-ヒドロキシフェニルチオ) プリンビス(2,  
 2, 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]  
 25 - 6 - (2-ヒドロキシフェニルチオ) プリンビス(2,  
 2, 2-トリフルオロエチル) エステル；  
 2-アミノ-9-[2-(ホスホノメトキシ)プロピル]  
 - 6 - (4-ヒドロキシフェニルチオ) プリンビス(2,  
 2, 2-トリフルオロエチル) エステル；

- 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
 - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) プロピル ]  
 5 - 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビス ( 2 ,  
 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステル ;  
 から選ばれる請求項 5 記載のホスホナートヌクレオチド  
 化合物若しくはその塩、  
 又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
10. 7. R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル  
 基であり ; R<sup>4</sup> が水素原子である請求項 1 記載のホス  
 ホナートヌクレオチド化合物若しくはその塩、又はそれ  
 らの水和物若しくは溶媒和物。
8. 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エ  
 チル ] - 6 - ( 2 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビ  
 ス ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステルである  
 請求項 7 記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しく  
 はその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
9. 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ ) エ  
 チル ] - 6 - ( 3 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリンビ  
 ス ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステルである  
 請求項 7 記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しく  
 はその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
10. 2 - アミノ - 9 - [ 2 - ( ホスホノメトキシ )  
 25 エチル ] - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニルチオ ) プリン  
 ビス ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) エステルである  
 請求項 7 記載のホスホナートヌクレオチド化合物若しく  
 はその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
11. 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物

及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質と薬学的に許容され得る製剤用添加物とを含む医薬組成物。

12. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物  
5 及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む抗ウイルス剤。

13. ウィルスがB型肝炎ウィルスである請求項12に記載の抗ウイルス剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/01412

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl' C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/20, A61K31/685

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl' C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/20, A61K31/685

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 785208, A1 (Mitsubishi Chemical Corporation), 23 July, 1997 (23.07.97), & JP, 9-255695, A & US, 5840716, A	1-13
A	EP, 632048, A1 (Mitsubishi Kasei Corporation), 04 January, 1995 (04.01.95), & JP, 7-70159, A & US, 6037335, A	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 May, 2001 (30.05.01)

Date of mailing of the international search report  
12 June, 2001 (12.06.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/01412

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/20, A61K31/685

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/20, A61K31/685

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 785208, A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) 23.7月.1997 (23.07.97) & JP, 9-255695, A & US, 5840716, A	1 ~ 1 3
A	EP, 632048, A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 4.1月.1995 (04.01.95) & JP, 7-70159, A & US, 6037335, A	1 ~ 1 3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H 9049



電話番号 03-3581-1101 内線 3443

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**